

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭52—111583

⑤Int. Cl. ²	識別記号	⑥日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和52年(1977)9月19日
C 07 D 295/00		16 E 462	7252—44		
A 61 K 31/495	AA F	30 G 133.4	6617—44	発明の数	3
	AD U	30 H 111.3	5727—44	審査請求	未請求
C 07 D 241/04		30 H 52	5727—44		

(全 5 頁)

⑤④ピペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれらの化合物を含有する抗潰瘍および抗癌薬剤

②特 願 昭52—5446

②出 願 昭52(1977)1月22日

優先権主張 ②1976年1月23日③イタリア国

③19517A/76

⑦発 明 者 カミロ・コルビーモラ
イタリア国ミラノ・ピア・ボル
ゴヌオボ9

⑦出 願 人 カミロ・コルビー・ソチエタ・ベル・アチオニ
イタリア国29100ピアセンツァ
・ピアレ・デイ・ミレ3

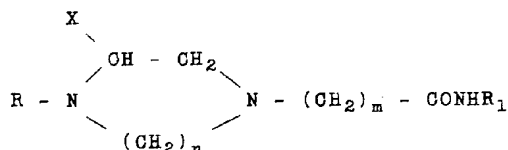
⑦代 理 人 弁理士 杉村暁秀 外1名

明 細 書

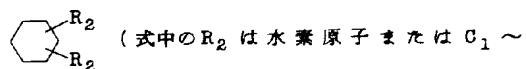
1. 発明の名称 ビペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれらの化合物を含有する抗潰瘍および抗癌薬剤

2. 特許請求の範囲

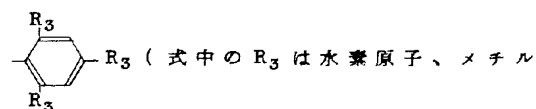
1. 次式：



〔式中の n は 2 または 3、m は 1、2 または 3；X は水素原子またはメチル基；R は水素原子、C₁～C₆の低級アルキル基またはC₁～C₃のオキシアルキル基；R₁は式：

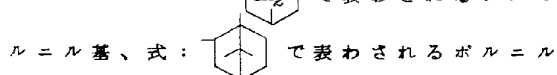


で表わされる置換シクロヘキシル基、式：

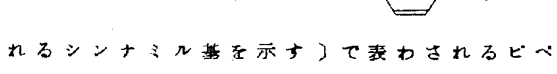


基またはエチル基を示す)で表わされる置換

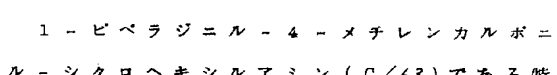
フェニル基、式：



で表わされるノルボルニル基、式：



で表わされるボルニル基、または式：

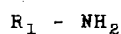


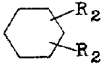
で表わされるシンナミル基を示す)で表わされるビペラジン誘導体およびその同族体。

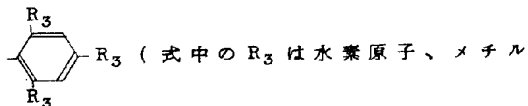
2. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミン(C/63)である特許請求の範囲/記載の化合物。

3. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-4'-メチル-シクロヘキシルアミンである特許請求の範囲/記載の化合物。

4. ビペラジン誘導体およびその同族体を製造するに当り、次式：

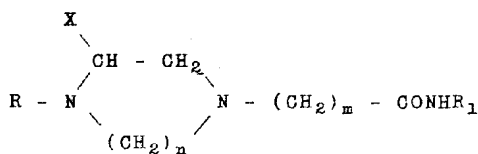


(式中の R_1 は式： (式中の R_2 は水素原子または $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を示す) で表わされる置換シクロヘキシル基、式：

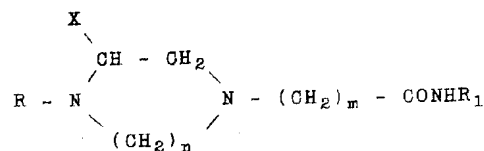
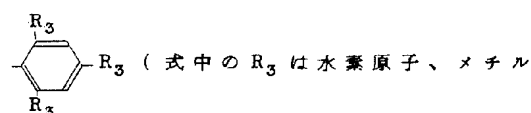
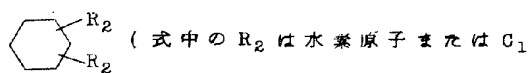


5 記載の製造方法。

7. 次式：





(式中の n は 2 または 3、 m は 1、2 または 3； X は水素原子またはメチル基； R は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基または $C_1 \sim C_3$ のオキシアリル基； R_1 は式：



(式中の n は 2 または 3、 m は 1、2 または 3； X は水素原子またはメチル基； R は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基または $C_1 \sim C_3$ のオキシアリル基； R_1 は上述のものと同一のものを示す) で表わされる化合物を生成することを特徴とするビペラジン誘導体およびその同族体の製造方法。

5. N-(2-クロルアセチル)-シクロヘキシルアミンとビペラジン・二塩酸塩とを水中で $80 \sim 120^\circ\text{C}$ において $7\frac{1}{2}$ 時間反応させて 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミンを生成する特許請求の範囲 4 記載の製造方法。
6. N-(2-クロルアセチル)-シクロヘキシルアミンとビペラジンとの縮合を 1 : 1 ~ 1 : 3 モルの反応剤比で行う特許請求の範囲

ルニル基、式： で表わされるボルニル基、または式： $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$  で表わされるシンナミル基を示す) で表わされる化合物および製剤上適合する担体を含むことを特徴とする抗潰瘍および抗癌剤。

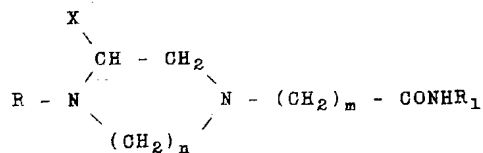
8. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-シクロヘキシルアミン (C/63) と固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなる特許請求の範囲 7 記載の抗潰瘍および抗癌剤。
9. 1-ビペラジニル-4-メチレンカルボニル-4'-メチル-シクロキシルアミンと固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなる特許請求の範囲 7 記載の抗潰瘍および抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なビペラジン誘導体およびその同族体、これらの化合物の製造方法並びにこれら

の化合物を含有する抗潰瘍および抗癌剤に関するものである。

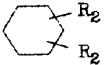
本発明のピペラジン誘導体およびその同族体は次式：



(式中の n は 2 または 3、 m は 1、2 または 3；

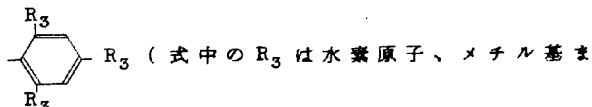
X は水素原子またはメチル基； R は水素原子、

$C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基または $C_1 \sim C_3$ のオキ


シアルキル基； R_1 は式： (式中の R_2


は水素原子または $C_1 \sim C_6$ の低級アルキル基を示

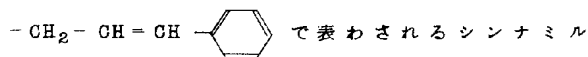
す) で表わされる置換シクロヘキシル基、式：



たはエチル基を示す) で表わされる置換フェニル

基、式： で表わされるノルボルニル基、

式： で表わされるボルニル基、または式：



基を示す) で表わされる。

これらの化合物は抗潰瘍特性および抗分泌

(anti-secretion) 特性を有し、コリン作働抑制活性を全く有していない。

これらの化合物は、先ず次式：



(式中の R_1 は上述のものと同一のものを示す)

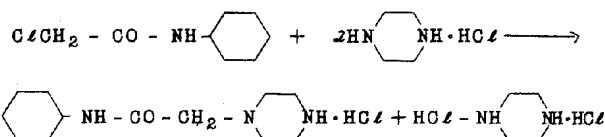
で表わされるアミンと、塩化アシル誘導体 (例え

ば塩化クロルアセチル、塩化クロルプロピオニル

または塩化クロルブチリル) とを反応させ、次い

で得られた生成物とピペラジンまたはその誘導体

とを縮合させることにより製造することができる。例えば、次の反応式で表わされる反応を行うことができる：



かかる例において、1モルの N - (2-クロルアセチル) - シクロヘキシルアミンと、2モルのピペラジンおよび2モルの HCl を水に溶解した溶液とを反応させることができる。

また1モルのピペラジン・二塩酸塩を使用してこの反応を行うことができる。

また1:3ないし1:4の比で過剰量のピペラジンを水中で使用することができる。しかし、かかる場合には製造原価が一層高くなる。他方縮合は有機溶媒例えばクロロホルムまたはベンゼン中で行うことができる。

また本発明の新規な化合物は有機酸または鉱酸との塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、磷酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩およびクエン酸塩の形態で活性である。

本発明を次の実施例につき説明する。

実施例 1

無水ピペラジン (178.28 g、2モル) を 1000 ml の蒸留水に溶解した。次いで 37% HCl (1666 ml) を滴下して2モルのピペラジン・一塩酸塩を得た。次いでこの塩酸塩溶液に N - (クロルアセチル) - シクロヘキシルアミン (175.66 g) を添加した。温度を 100°C に上昇し、2時間還流させることにより反応を完結した。

冷却後 35% NaOH 溶液により反応混合物をアルカリ性にし、次いでクロロホルムで抽出した。

クロロホルム抽出物を水洗し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、蒸発させた。

残留物を石油エーテルで洗浄し、排液し、乾燥した。

生成した 1 - ピペラジニル - 4 - メチレンカルボニルシクロヘキシルアミン (または N - (1 - ピペラジニルアセチル) - シクロヘキシルアミン) (コード C/63) を減圧蒸留した (沸点 $190^\circ\text{C}/0.5\text{ mm}$)。融点: $111 \sim 112^\circ\text{C}$ 、収率: 理論値の 65%。

・分析結果

$C_{12}H_{23}N_3O$ の計算値 : C 63.96、H 10.29、N 18.65

実測値 : C 63.93、H 10.18、N 18.67

IR スペクトル (KBr 中 1%) 特性吸収 :

3320 cm^{-1} (NH アミドストレッチング) :

3200 cm^{-1} (NH イミノストレッチング) : 2930,

2850 cm^{-1} (CH ストレッチング) : 1690, 1520

cm^{-1} (CO ストレッチング) : 1450, 1330,

1260, 1150, 860 cm^{-1}

実施例 2

無水ピペラジン (86.2 g、1 モル) およびピペラジン・二塩酸塩 (156.2 g、1 モル) を 1 L の蒸留水に溶解した。次いで、この溶液に N-クロルアセチル-シクロヘキシルアミン (175.66 g、1 モル) を添加し、次いで実施例 1 に記載したと同様にして製造を完了した。

実施例 3

ピペラジン (258.6 g、3 モル) を 1 L の蒸留水に溶解し、次いでこの溶液に N-クロルアセチル-シクロヘキシルアミン (176.66 g、1 モル) を

を溶解した。次いで、実施例 1 に記載したと同様にして製造を完了した。

実施例 4

無水ピペラジン (172.28 g、2 モル) を 100 ml の水に溶解し、次いでかきまぜながら 37% HCl (1667 ml) を滴下して 2 モルのピペラジン・一塩酸塩を得た。

次いで、この溶液に N-(2-クロルアセチル)-4-メチル-シクロヘキシルアミン (190.7 g、1 モル) を添加し、温度を 100 °C に上昇した。2 時間還流させた後に反応を完了した。

この反応混合物を冷却し、次いで 35% NaOH 溶液でアルカリ性にし、 CHCl_3 で抽出した。クロロホルム溶液を水洗し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで濾過し、蒸発させた。残留物を石油エーテルで洗浄し、濾過し、乾燥した。

かくして 1-ピペラジニル-4-メチレンカルボニル-4'-メチル-シクロヘキシルアミン (または N-(1-ピペラジニルアセチル)-4-メチル-シクロヘキシルアミン) (コード C/82) を

からなる生成物を理論値に対し 70% の収率で得た。

分析結果

$C_{13}H_{26}N_3O$ の計算値 : C 65.23、H 10.53、N 17.55

実測値 : C 65.15、H 10.41、N 17.68

実施例 5

無水ピペラジン (86.1 g、1 モル) およびピペラジン・二塩酸塩 (156.2 g、1 モル) を 100 ml の水に溶解した。次いで、N-(2-クロルアセチル)-4-メチル-シクロヘキシルアミン (19.7 g、1 モル) を添加し、次いで実施例 4 に記載したようにして反応を完了した。

(C/63) および (C/82) の薬理学的特性

(1) 急性毒性

(a) (C/63)

マウス DL/50 271(311.6~235.6)mg/kg 静脈内

マウス DL/50 1974(2058.8~1892.6)mg/kg 経口

ラット DL/50 3900(4251~3577.9)mg/kg 経口

(b) (C/82)

マウス DL/50 1790(1584~2022)mg/kg 経口

(2) 亜慢性毒性 (C/63)

50 匹のウイスターラットを 20 匹 (雄 10 匹、雌 10 匹) ずつの 4 個の群に分けた。化合物 (C/63) を 3 個の動物群に 30 日間 100, 200 および 400 mg/kg の分量で経口投与した。この結果、(C/63) を 30 日間 400 mg/kg の投与量で経口投与したラットは、血液素質 (bloodorasis)、生化学的血液検査、体重および器管の組織学的検査のようなパラメーターの確認により示されるように薬剤の毒性に起因する損傷の出現を示さないことが分つた。

(3) 抗潰瘍活性

(4) 活性妨害に起因する潰瘍 (Rossi & Coll., C.P. Soc. Biol. 150, 2124 (1956) に準拠)

第 1 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	50	19
"	100	32
"	200	45
C/82	100	30
"	200	35

(h) ラットの 場合の レセルビン 潰瘍 (Thomas & Coll., Arzneimittel Forschung 10, 588 (1966) に準拠)

第 2 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	300	25
C/82	100	47
"	300	70

(c) フェニルブタゾン - ヒスタミン 潰瘍
(Carminati & Coll., Boll. Chim. Pharm. 112, 45 (1973) に準拠)

第 3 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	25	10
"	50	43
"	100	72
C/82	50	33
"	100	60

(d) ウイズドロール (with drawal) 潰瘍
(Adami & Coll., Arch. Inst. Pharmacodyn. 147, 8 (1964) に準拠)

第 4 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	100	33
C/82	100	30

(e) シェー 潰瘍

第 5 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	300	72

胃腺分泌に対する活性 (Shay, Gastroenterology 5, 43 (1945) に準拠)

第 6 表

薬 剤	投与量	変 化			
		容積	pH	遊離 HCl	酸の合計
C/63	100	-32	+60	-37	-13
"	200	-58	+117	-57	-25
"	300	-92	+150	-100	-55
C/82	100	-37	+59	-19	-5

(4) 抗痙攣活性

(a) C/63

「試験管内」

モルモットのイレウス

C/63 は Ach. ヒスタミンおよび BaCl₂ に対し 40 mg/ml より大きい DE₅₀ を有していた。

「生体内」

C/63 に対する腸管蠕動に対する活性 (マウス)

第 7 表

薬 剤	投与量(mg/kg経口)	抑制率%
C/63	100	6
"	200	23

(b) C/82

化合物 C/82 はコリン作動抑制活性を示さなかつた。

また本発明は本発明の新規な化合物と固体または液体の製剤用希釈剤または担体とを混合してなり、所要に応じて他の活性成分または結合剤を混合してなる薬剤に関するものである。

製剤の包装の例としては、C/63 または C/82 の5または100 mg カプセルおよびアンブルを挙げることができる。一日の投与量はアンブル1〜2個またはカプセル2〜4個である。